



①⑨ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 198 34 045 A 1**

⑳ Aktenzeichen: 198 34 045.1
㉔ Anmeldetag: 29. 7. 1998
㉕ Offenlegungstag: 3. 2. 2000

㉑ Int. Cl.⁷:
C 07 D 471/04
A 61 K 31/415
A 61 K 31/44
// (C07D 471/04,
221:00)C07D 231:00

DE 198 34 045 A 1

㉑ Anmelder:
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

㉒ Erfinder:
Straub, Alexander, Dr., 42113 Wuppertal, DE;
Feurer, Achim, Dr., 51519 Odenthal, DE;
Fürstner-Roby, Chantal, Dr., 45470 Mülheim, DE;
Alonso-Alija, Cristina, Dr., 42781 Haan, DE; Stasch,
Johannes-Peter, Dr., 42651 Solingen, DE; Perzborn,
Elisabeth, Dr., 42327 Wuppertal, DE; Hütter,
Joachim, Dr., 42349 Wuppertal, DE; Dembowsky,
Klaus, Dr., 42115 Wuppertal, DE; Stahl, Elke, Dr.,
42113 Wuppertal, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ㉔ (4-Amino-5-ethylpyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo 3,4-b pyridin
- ㉕ Die vorliegende Erfindung betrifft 3-(4-Amino-5-ethyl-pyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin, ein Verfahren zu seiner Herstellung und seine Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

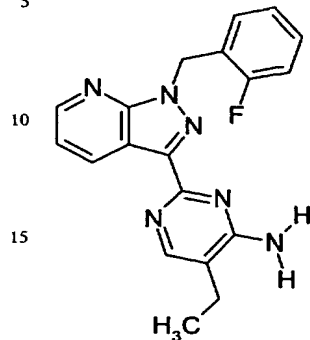
DE 198 34 045 A 1

DE 198 34 045 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft das (4-Amino-5-ethylpyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin der Formel (I),

5



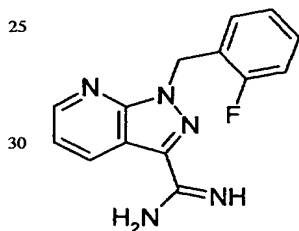
(I)

20

ein Verfahren zu seiner Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Die Verbindung kann hergestellt werden, indem man das Amidin der Formel (II)

25

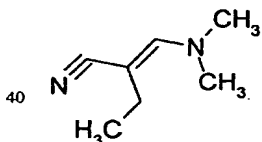


(II)

35

mit dem Enamin der Formel (III)

40



(III)

umsetzt.

Die Reaktion erfolgt in einem Temperaturbereich von 80°C bis 120°C, vorzugsweise bei 100°C.

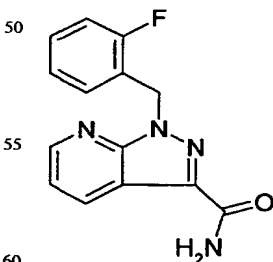
45

Als Lösemittel fungiert das Enamin der Formel (III).

Die Umsetzung kann bei normalen, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z. B. 0,5 bis 5 bar).

Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck. Die Verbindung der Formel (II) ist neu und daher ein weiterer Gegenstand der Erfindung. Sie kann hergestellt werden, indem man die Verbindung der Formel (IV)

50

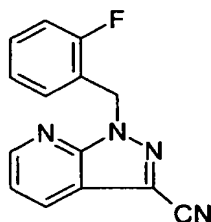


(IV)

60

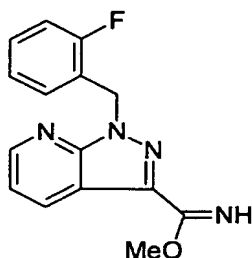
zunächst in Ethern mit Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA) und in Anwesenheit von Basen zu der Verbindung der Formel (V)

65



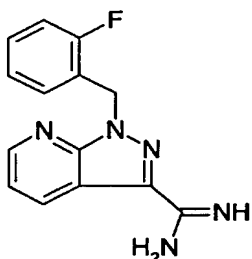
(V)

umsetzt, anschließend mit Natriummethanolat die Verbindung der Formel (VI)



(VI)

herstellt, in einem nächsten Schritt durch Umsetzung mit NH_4Cl und Eisessig in Alkoholen in das entsprechende Amidin HCl-Salz der Formel (VII)



x HCl

(VII)

überführt und in einem letzten Schritt mit Basen, vorzugsweise Natriumcarbonat versetzt.

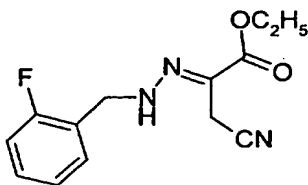
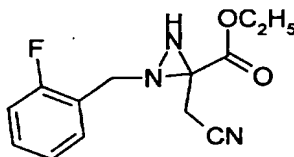
Als Lösemittel für Umsetzung der Verbindung der Formel (IV) \rightarrow (V) eignen sich Ether, wie Diethylether oder Tetrahydrofuran, Dimethylformamid und Dioxan; bevorzugt ist Tetrahydrofuran.

Als Basen für das erfindungsgemäße Verfahren können organische Amine (Trialkyl-(C_1 - C_6)-amine) wie Triethylamin, oder Heterocyclen wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), Pyridin, Diaminopyridin, Methylpiperidin oder Morpholin eingesetzt werden. Bevorzugt ist Pyridin.

Die Umsetzung erfolgt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C , vorzugsweise bei Raumtemperatur.

Die Umsetzung kann bei normalen, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z. B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Gegebenenfalls kann die Umsetzung der Verbindung der Formel (IV) \rightarrow (V) auch über Zwischenverbindungen der Formeln (A) und (B),

AB

bei Raumtemperatur erfolgen, die ebenfalls neu sind. Diese stellen daher einen weiteren Gegenstand der Erfindung dar.

Im Fall der Enamine, Enoether, Acetale gelten folgende Reaktionsbedingungen:

Die Überführung des Esters in das Amid kann auch durch Verseifung mit Base zur Säure, deren Überführung in das Säurechlorid nach üblichen Methoden z. B. mittels SOCl_2 oder POCl_3 und anschließender Umsetzung mit Ammoniak erfolgen.

Die Eliminierung von Wasser aus dem Amid zum Nitril kann mit allen üblichen wasserentziehenden Mitteln durchgeführt werden.

Die Überführung des Nitrils in den Iminoether kann sowohl im Säuren, wie z. B. mit HCl /Alkohol-Gemischen wie im

Basischen wie z. B. mit Methanol/Natriummethanolat erfolgen.

Die Darstellung des Pyrimidins erfolgt nach üblichen Methoden.

Hierbei kann man sowohl vom Iminoether ausgehen und diesen z. B. mit einem geeigneten Enamin umsetzen. Man kann aber auch den Iminoether zunächst mittels Ammoniak oder dessen Salzen in ein Amidin überführen und dieses entweder als freie Base oder als Salz mit Enaminen, Acetalen, Enothern, Aldehyden oder Enolaten umsetzen.

Die Enamine können z. B. aus C-H-aciden Verbindungen wie Acetonitrilderivaten nach bekannten Methoden durch Umsetzung mit Dimethylformamid-Derivaten wie z. B. Bis(dimethylamino)-tert-butoxymethan, Dialkoxy-dialkylamino-methanen hergestellt werden.

Als Lösemittel für Umsetzung der Verbindung der Formel (V) \rightarrow (VI) eignen sich Alkohole wie Methanol oder Ethanol. Bevorzugt ist Methanol.

Die Umsetzung erfolgt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

Die Umsetzung kann bei normalen, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z. B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

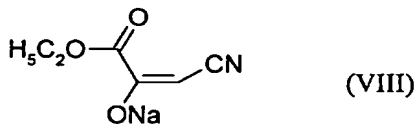
Als Lösemittel für Umsetzung der Verbindung der Formel (VI) \rightarrow (VII) eignen sich Alkohole wie Methanol oder Ethanol. Bevorzugt ist Methanol.

Als Basen für die Umsetzung der Verbindung der Formel (VI) \rightarrow (VII) eignen sich anorganische oder organische Basen. Hierzu gehören beispielsweise Alkalihydroxide wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide wie Bariumhydroxid, Alkalicarbonat wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, Erdalkalicarbonat wie Calciumcarbonat. Bevorzugt ist Natriumcarbonat.

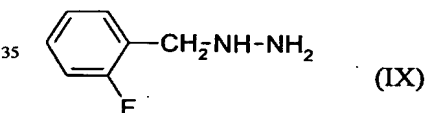
Die Umsetzung erfolgt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

Die Umsetzung kann bei normalen, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z. B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

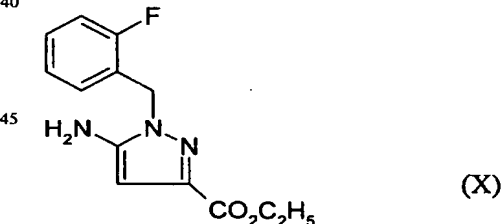
Die Verbindung der Formel (IV) ist neu und daher ein weiterer Gegenstand der Erfindung. Sie kann hergestellt werden, indem man die Verbindungen der Formel (VIII)



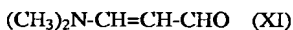
mit der Verbindung der Formel (IX)



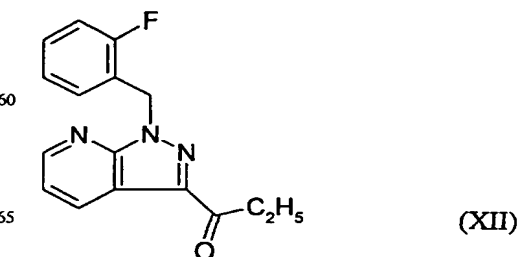
in Ethern, vorzugsweise Dioxan und Trifluoressigsäure in die Verbindungen der Formel (X)



überführt, anschließend durch Umsetzung mit den Verbindung (XI)

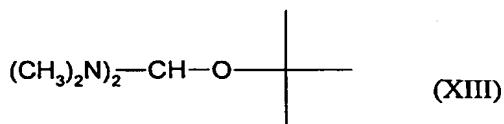


in inerten Lösemitteln, vorzugsweise Dioxan, die Verbindungen der Formel (XII)

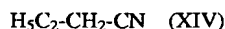


herstellt und in einem letzten Schritt mit Ammoniak und Methanol versetzt.

Anstelle des Natriumsalzes des Enolates können auch Enolether, Ketone oder Enamine eingesetzt werden.
Die Verbindung der Formel (III) ist neu und kann hergestellt werden, indem man die Verbindung der Formel (XIII)



mit der Verbindung der Formel (XIV)



bei Temperaturen von 80 bis 120°C umsetzt.

Die Verbindungen der Formeln (XIII) und (XIV) sind bekannt und nach üblichen Methoden herstellbar.

Die Verbindungen der Formeln (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI) und (XII) sind neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

Die erfindungsgemäße Verbindung der Formel (I) zeigt ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkungsspektrum.

Die erfindungsgemäße Verbindung der Formel (I) führt zu einer Gefäßrelaxation, Thrombozytenaggregationshemmung und zu einer Blutdrucksenkung sowie zu einer Steigerung des koronaren Blutflusses. Diese Wirkungen sind über eine direkte Stimulation der löslichen Guanylatzyklase und einem intrazellulären cGMP-Anstieg vermittelt. Außerdem verstärkt die erfindungsgemäße Verbindung die Wirkung von Substanzen, die den cGMP-Spiegel steigern, wie beispielsweise EDRF (Endothelium derived relaxing factor), NO-Donatoren, Protoporphyrin IX, Arachidonsäure oder Phenylhydrazinderivate.

Sie kann daher in Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise zur Behandlung des Bluthochdrucks und der Herzinsuffizienz, stabiler und instabiler Angina pectoris, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, von Arrhythmien, zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorisch und ischämische Attacken, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen wie nach Thrombolysetherapien, percutan transluminalen Angioplastien (PTA), percutan transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Bypass sowie zur Behandlung von Arteriosklerose und Krankheiten des Urogenitalsystems wie beispielsweise Prostatahypertrophie, erektile Dysfunktion, weibliche sexuelle Dysfunktion und Inkontinenz eingesetzt werden.

Darüber hinaus umfaßt die Erfindung die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindung mit organischen Nitraten und NO-Donatoren.

Organische Nitrate und NO-Donatoren im Rahmen der Erfindung sind im allgemeinen Substanzen, die über die Freisetzung von NO bzw. NO-Species ihre therapeutische Wirkung entfalten. Bevorzugt sind Natriumnitroprussid, Nitroglycerin, Isosorbiddinitrat, Isosorbidmononitrat, Molsidomin und SIN-1.

Außerdem umfaßt die Erfindung die Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren. Dies sind insbesondere Inhibitoren der Phosphodiesterasen 1, 2 und 5; Nomenklatur nach Beavo und Reifsnider (1990) TIPS 11 S. 150 bis 155. Durch diese Inhibitoren wird die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindung potenziert und der gewünschte pharmakologische Effekt gesteigert.

Zur Feststellung der kardiovaskulären Wirkungen wurden folgende Untersuchungen durchgeführt: In vitro-Untersuchungen an Zellen vaskulären Ursprungs wurde der Einfluß auf die Guanylatzyklase-abhängige cGMP-Bildung mit und ohne NO-Donor geprüft. Die antiaggregatorischen Eigenschaften wurden an mit Kollagen stimulierten menschlichen Thrombozyten gezeigt. Die gefäßrelaxierende Wirkung wurde an mit Phenylephrin vorkontrahierten Kaninchenarterienringen bestimmt. Die blutdrucksenkenden Wirkungen wurden an narkotisierten und wachen Ratten untersucht.

Stimulation der löslichen Guanylatzyklase in primären Endothelzellen

Primäre Endothelzellen wurden aus Schweineaorten durch Behandlung mit Kollagenase-Lsg. isoliert. Anschließend wurden die Zellen in Kulturmedium bei 37°C/5% CO₂ bis zum Erreichen der Konfluenz kultiviert. Für die Untersuchungen wurden die Zellen passagiert, in 24-Loch Zellkulturplatten ausgesät und bis zum Erreichen der Konfluenz subkultiviert (~ 2 × 10⁵ Zellen/Vertiefung). Zur Stimulation der endothelialen Guanylatzyklase wurde das Kulturmedium abgesaugt und die Zellen einmal mit Ringerlösung gewaschen. Nach Entfernen der Ringerlösung wurden die Zellen in Stimulationspuffer mit oder ohne NO-Donor (Natrium-Nitroprussid, SNP oder DEAINO 1 µM) 10 Minuten bei 37°C/5% CO₂ inkubiert. Im Anschluß daran wurden die Testsubstanzen (Endkonzentration 1 µM) zu den Zellen pipettiert und weitere 10 Minuten inkubiert. Nach Ende der Inkubationszeit wurde die Pufferlösung abgesaugt und 4°C kalter Stoppuffer zu den Zellen gegeben. Die Zellen wurden dann 16 Stunden lang bei -20°C lysiert. Anschließend wurden die das intrazelluläre cGMP enthaltenden Überstände abgenommen und die cGMP-Konzentrationen durch das cGMP-SPA-System (Amersham Buchler, Braunschweig) bestimmt.

DE 198 34 045 A 1

Tabelle A

Bsp.-Nr.	cGMP-Steigerung (%)
1	>1000

Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

Kaninchen werden durch Nackenschlag betäubt und entblutet. Die Aorta wird entnommen, von anhaftendem Gewebe befreit, in 1,5 mm breite Ringe geteilt und einzeln unter einer Vorspannung in 5 ml-Organbäder mit 37°C warmer, carbogenbegaster Krebs-Henseleit-Lösung folgender Zusammensetzung (mM) gebracht: NaCl: 119; KCl: 4,8; $\text{CaCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$: 1; $\text{MgSO}_4 \times 7 \text{H}_2\text{O}$: 1,4; KH_2PO_4 : 1,2; NaHCO_3 : 25; Glucose: 10. Die Kontraktionskraft wird mit Statham UC₂-Zellen erfaßt, verstärkt und über A/D-Wandler (DAS-1802 HC, Keithley Instruments München) digitalisiert sowie parallel auf Linienschreiber registriert. Zur Erzeugung einer Kontraktion wird Phenylephrin dem Bad kumulativ in ansteigender Konzentration zugesetzt. Nach mehreren Kontrollzyklen wird die zu untersuchende Substanz in jedem weiteren Durchgang in jeweils steigender Dosierung untersucht und die Höhe der Kontraktion mit der Höhe der im letzten Vor-durchgang erreichten Kontraktion verglichen. Daraus wird die Konzentration errechnet, die erforderlich ist, um die Höhe des Kontrollwertes um 50% zu reduzieren (IC₅₀). Das Standardapplikationsvolumen beträgt 5 µl, der DMSO-Anteil in der Badlösung entspricht 0,1%.

Tabelle B

Bsp.-Nr.	Isolierte Aorta: IC ₅₀ (nM)
1	280

Blutdruckmessungen an narkotisierten Ratten

Männliche Wistar-Ratten mit einem Körpergewicht von 300–350 g werden mit Thiopental (100 mg/kg i. p.) anästhe-siert. Nach Tracheotomie wird in die Femoralarterie ein Katheter zur Blutdruckmessung eingeführt. Die zu prüfenden Substanzen werden in Transcutol, Cremophor EL, H₂O (10%/20%/70%) in einem Volumen von 1 ml/kg oral verabreicht.

Tabelle C

Bsp.-Nr.	Dosis (mg/kg/p.o.)	Max. Blutdrucksenkung (mmHg)	Zeit (min)
1	1	11	40
1	3	24	40

Wirkung auf den mittleren Blutdruck von wachen, spontan hypertensiven Ratten

Kontinuierliche Blutdruckmessungen über 24 Stunden wurden an spontan hypertonen 200–250 g schweren sich frei bewegenden weiblichen Ratten (MOL : SPRD) durchgeführt. Dazu waren den Tieren chronisch Druckaufnehmer (Data Sciences Inc., St. Paul, MN, USA) in die absteigende Bauchorta unterhalb der Nierenarterie implantiert und der damit verbundene Sender in der Bauchhöhle fixiert worden.

Die Tiere wurden einzeln in Type III Käfigen, die auf den individuellen Empfängerstationen positioniert waren, gehalten und waren an einem 12-Stunden Hell/Dunkel-Rhythmus angepaßt. Wasser und Futter standen frei zur Verfügung. Zur Datenerfassung wurde der Blutdruck jeder Ratte alle 5 Minuten für 10 Sekunden registriert. Die Meßpunkte wurden jeweils für eine Periode von 15 Minuten zusammengefaßt und der Mittelwert aus diesen Werten berechnet.

Die Prüfverbindungen wurden in einer Mischung aus Transcutol (10%), Cremophor (20%), H₂O (70%) gelöst und mittels Schlundsonde in einem Volumen von 2 ml/kg Körpergewicht oral verabreicht. Die Prüfdosen lagen zwischen 0,3–30 mg/kg Körpergewicht.

Thrombozytenaggregationshemmung in vitro

Zur Bestimmung der Thrombozytenaggregation wurde Blut von gesunden Probanden beiderlei Geschlechts verwendet. Als Antikoagulans wurde einem Teil 3,8%iger Natriumcitratlösung 9 Teile Blut zugemischt. Das Blut wurde mit 900 U/min für 20 min zentrifugiert. Der pH Wert des gewonnenen plättchenreichen Plasmas wurde mit ACD-Lösung (Natriumcitrat/Citronensäure/Glucose) auf pH 6,5 eingestellt. Die Thrombozyten wurden anschließend abzentrifugiert

DE 198 34 045 A 1

und in Puffer aufgenommen und wiederum abzentrifugiert. Der Thrombozytenniederschlag wurde in Puffer aufgenommen und zusätzlich mit 2 mmol/l CaCl₂ versetzt.

Für die Aggregationsmessungen wurden Aliquots der Thrombozytensuspension mit der Prüfsubstanz 10 min bei 37°C inkubiert. Anschließend wurde die Aggregation durch Zugabe von Kollagen in einem Aggregometer ausgelöst und mittels der turbidometrischen Methode nach Born (Born, G. V. R., J. Physiol. (London), 168, 178-195, 1963) bei 37°C bestimmt.

Bsp.-Nr.	IC ₅₀ (nM/l)
1	6

Die in der vorliegenden Erfindung beschriebene Verbindung der Formel (I) stellt auch einen Wirkstoff zur Bekämpfung von Krankheiten im Zentralnervensystem dar, die durch Störungen des NO/cGMP-Systems gekennzeichnet sind. Insbesondere ist sie geeignet zur Beseitigung kognitiver Defizite, zur Verbesserung von Lern- und Gedächtnisleistungen und zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit. Sie eignet sich auch zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Angst-, Spannungs- und Depressionszuständen, zentralnervös bedingten Sexualdysfunktionen und Schlafstörungen, sowie zur Regulierung krankhafter Störungen der Nahrungs-, Genuß- und Suchtmittelaufnahme.

Weiterhin eignen sich der Wirkstoff auch zur Regulation der cerebralen Durchblutung und stellen somit ein wirkungsvolles Mittel zur Bekämpfung von Migräne dar.

Auch eignet er sich zur Prophylaxe und Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall, cerebraler Ischämien und des Schädel-Hirn-Traumas. Ebenso kann die erfindungsgemäße Verbindung der Formel (I) zur Bekämpfung von Schmerzzuständen eingesetzt werden.

Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nichttoxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen die erfindungsgemäße Verbindung der Formel (I) enthält sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Der Wirkstoff kann gegebenenfalls in einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

Die therapeutisch wirksame Verbindung soll in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein.

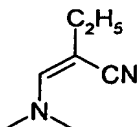
Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer der erfindungsgemäßen Verbindung der Formel (I) auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 3 bis 30 mg/kg Körpergewicht.

Ausgangsverbindungen

Beispiel 1A

3-Dimethylamino-2-ethylacrylonitril



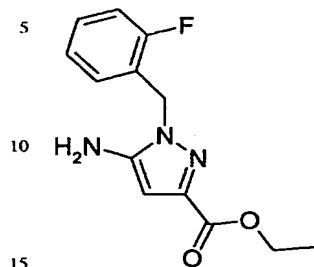
100 ml (84,4 g; 0,48 mol) Bis(dimethylamino)-k-tert.butoxymethan und 180 ml (2,07 mol, 142,9 g) n-Butyronitril werden im offenen Kolben bei 100°C 48 h lang gerührt. Anschließend wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Man erhält 42,7 g (71% d.Th.) der Titelverbindung.

Kp_{0,08-0,093} = 53-46°C

DE 198 34 045 A 1

Beispiel 2A

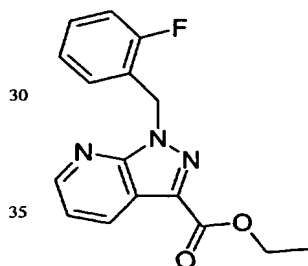
5-Amino-1-(2-fluorbenzyl)-3-carbonsäureethylester



100 g (0.613 mol) Natriumsalz des Cyanobrenztraubensäureethylester (Darstellung analog Borsche und Manteuffel, Liebigs Ann. 1934, 512, 97) werden unter gutem Rühren unter Argon in 2.5 l Dioxan bei Raumtemperatur mit 111.75 g (75 ml, 0.98 mol) Trifluoressigsäure versetzt und 10 min gerührt, wobei ein großer Teil des Eduktes in Lösung geht. Dann gibt man 85.93 g (0.613 mol) 2-Fluorbenzylhydrazin hinzu und kocht über Nacht. Nach Abkühlen werden die ausgefallenen Kristalle des Natriumtrifluoracetats abgesaugt, mit Dioxan gewaschen und die Lösung roh weiter umgesetzt.

Beispiel 3A

1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-3-carbonsäureethylester



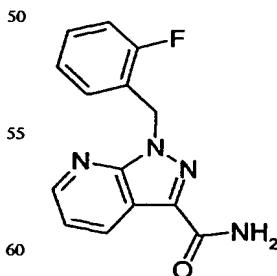
Die obige Lösung wird mit 61.25 ml (60.77 g, 0.613 mol) Dimethylaminoacrolein und 56.28 ml (83.88 g, 0.736 mol) Trifluoressigsäure versetzt und unter Argon 3 Tage lang gekocht. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum verdampft, der Rückstand in 2 l Wasser gegeben und dreimal mit je 1 l Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und einrotiert. Man chromatographiert auf 2.5 kg Kieselgel und eluiert mit einem Toluol/Toluol-Essigester=4 : 1-Gradienten. Ausbeute: 91.6 g (49.9% d.Th. über zwei Stufen).

Smp. 85°C

Rf (SiO₂, TIE1): 0.83

Beispiel 4A

1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-3-carboxamid



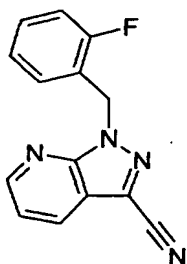
10.18 g (34 mmol) des Esters werden in 150 ml mit Ammoniak bei 0–10°C gesättigtem Methanol vorgelegt. Man rührt zwei Tage bei Raumtemperatur und engt anschließend im Vakuum ein.

Rf (SiO₂, TIE1): 0.33

DE 198 34 045 A 1

Beispiel 5A

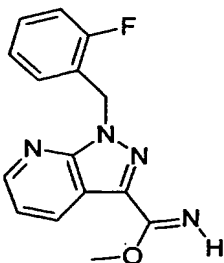
3-Cyano-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



36.1 g (133 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamid werden in 330 ml THF gelöst und mit 27 g (341 mmol) Pyridin versetzt. Anschließend gibt man innerhalb von 10 min 47.76 ml (71.66 g, 341 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid hinzu, wobei die Temperatur bis auf 40°C ansteigt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Anschließend wird der Ansatz in 1 l Wasser gegeben und dreimal mit je 0.5 l Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und mit 1 N HCl gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und einrotiert. Ausbeute: 33.7 g (100% d. Th.) Smp: 81°C R_f (SiO₂, T1E1): 0.74

Beispiel 6A

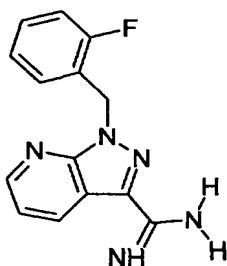
(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidsäuremethylester



Man löst 30.37 g (562 mmol) Natriummethylat in 1.5 l Methanol und gibt 36.45 g (144.5 mmol) 3-Cyano-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin hinzu. Man rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur und setzt die erhaltene Lösung direkt für die nächste Stufe ein.

Beispiel 7A

1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-3-carboxamidin



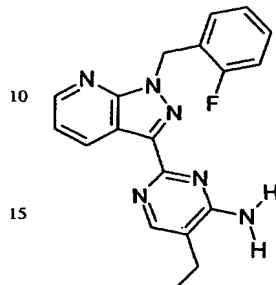
Obige Lösung von (2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidsäuremethylester in Methanol wird mit 33.76 g (32.19 ml, 562 mmol) Eisessig und 9.28 g (173 mmol) Ammoniumchlorid versetzt und über Nacht unter Rückfluß gerührt. Man verdampft das Lösungsmittel im Vakuum, verreibt den Rückstand gut mit Aceton und saugt den ausgefallenen Feststoff ab. Man gibt in 2 l Wasser, versetzt unter Rühren mit 31.8 g Natriumcarbonat und extrahiert dreimal mit insgesamt 1 l Essigester, trocknet die organische Phase mit Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Ausbeute 27.5 g (76.4% d. Th. über zwei Stufen) Smp.: 86°C R_f(SiO₂, T1EtOH): 0.08

DE 198 34 045 A 1

Herstellungsbeispiele

Beispiel 1

5 3-(4-Amino-5-ethylpyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



20 In einem Reagensglas werden zu 8 g der Verbindung des Beispiels 7A und 16 g der Verbindung des Beispiels 1A pipettiert. Die Mischung wird im Ultraschallbad homogenisiert, evakuiert und unter gutem Schwenken in ein Ölbad von 100°C gehalten, wobei das Vakuum immer noch anliegt. Nach 30 sec beginnt die Mischung leicht aufzusprudeln wobei das Amidin in Lösung geht. Nach 1 min ist alles klar gelöst und das Sprudeln hört auf. Man erhöht für 15 min die Temperatur auf 125°C und läßt noch ca. 12 h bei 100°C. Nach Abkühlen wird der Ansatz fest. Der Ansatz wird mit etwas Toluol verrührt, die Kristalle abgesaugt und mit Ether gewaschen. Die Mutterlauge wird einrotiert und auf SiO₂ mit Toluol-Essigester 1 : 1 chromatographiert.

25 Der Rückstand wird aus 250 ml siedendem Acetonitril umkristallisiert, der in der Siedehitze unlösliche Rückstand wird nochmals mit 100 ml siedendem AcCN behandelt und filtriert. Aus den vereinigten Filtraten kristallisieren 2.8 g. Die Mutterlaugen werden einrotiert, der Rückstand mit Ether behandelt und abgesaugt. Man erhält so insgesamt 4.2 g (40.6% d. Th.) der Zielverbindung.

30 Smp.: 204°C

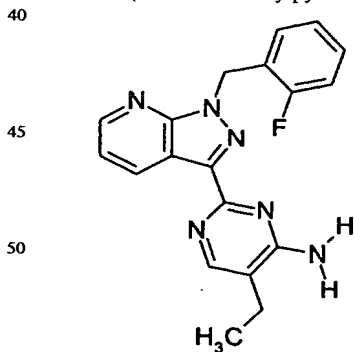
Rf(SiO₂, TIEI): 0.2

¹H-NMR (d₆-DMSO, 200 MHz): δ = 1.15 (t, 3H, CH₃CH₂), 2.45 (q, 2H, CH₃CH₂), 5.8 (s, 2H, CH₂(2-F-Ph)), 6.95 (broad s, 2H, NH₂), 7.1–7.4 (m, 5H, 2-F-Ph, H5), 8.1 (s, 1H, 6-pyrimidinyl), 8.64 (dd, 1H), 8.95 (dd, 1H).

35 MS (DCL, NH₃): 349 (100%, M+H).

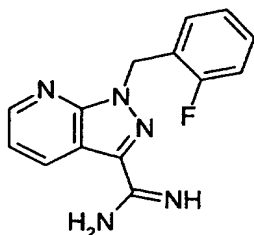
Patentansprüche

40 1. (4-Amino-5-ethylpyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin der Formel (I)



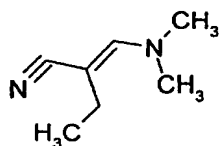
(I)

2. Arzneimittel enthaltend die Verbindung nach Anspruch 1 neben den üblichen Hilfs- und Trägerstoffen.
3. Verwendung der Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels.
4. Verwendung der Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, thromboembolischen Erkrankungen und/oder Ischämien.
5. Arzneimittel enthaltend die Verbindung nach Anspruch 1 in Kombination mit organischen Nitraten oder NO-Donatoren sowie den üblichen Hilfs- und Trägerstoffen.
6. Arzneimittel enthaltend die Verbindung nach Anspruch 1 in Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cyclischen Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren sowie den üblichen Hilfs- und Trägerstoffen.
7. Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man das Amidin der Formel (II)
- 65



(II)

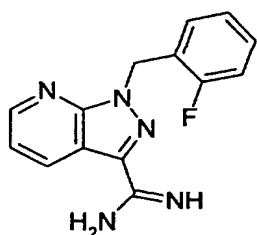
mit dem Enamin der Formel (III)



(III)

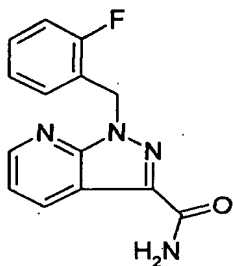
umsetzt.

8. 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamidin der Formel (II)



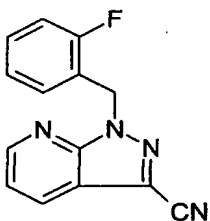
(II)

9. Verfahren zur Herstellung der Verbindung gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindung der Formel (IV)



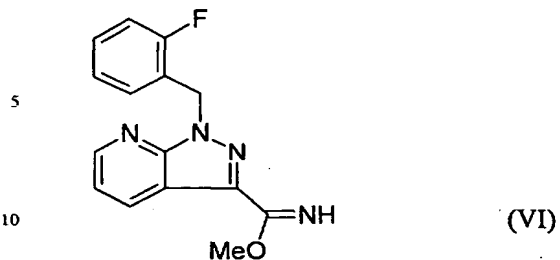
(IV)

zunächst in Ethern mit Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA) und in Anwesenheit von Basen zu der Verbindung der Formel (V)

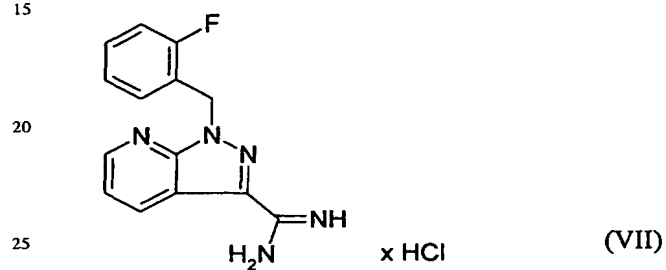


(V)

umsetzt, anschließend mit Natriummethanolat die Verbindung der Formel (VI)



herstellt, in einem nächsten Schritt durch Umsetzung mit NH_4Cl und Eisessig in Alkoholen in das entsprechende Amidin HCl-Salz der Formel (VII)



überführt und in einem letzten Schritt mit Basen versetzt.